Die klinische Bedeutung der Botelho'schen Carcinomreaktion für die Diagnose des Carcinoms durch Blutuntersuchung im Vergleich zur Lipasebestimmung und zur Carcinomreaktion nach Fuchs

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Hessischen Ludwigs-Universität
zu Gießen

vorgelegt von

Rudolf Rühl
aus Trohe

Gießen 1937
Druckerei Justus Christ, Inhaber Karl Christ

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Gießen

Referent: Professor Dr. Bernhard

Meiner Mutter

Die klinische Erfahrung lehrt, daß das Carcinom nur dann eine erfolgreiche Behandlung verspricht, wenn die Geschwulst noch klein und auf ihren primären Herd beschränkt ist. Sind jedoch schon Metastasen vorhanden oder hat der Primärtumor selbst bereits eine erhebliche Größe erreicht, dann sind die Aussichten einer Dauerheilung nur noch sehr gering.

Leider kommen die meisten Carcinome erst dann unter die Augen des Arztes, wenn der richtige Zeitpunkt für die Radikaloperation oder Bestrahlung verpaßt ist. Es muß aber immer wieder betont werden, daß bei frühzeitig erkannten und richtig behandelten Fällen von Carcinom eine dauernde Heilung durchaus möglich ist. Solange daher die Radikaloperation oder die Bestrahlung die einzige Möglichkeit darstellt, das Carcinom zu beseitigen, darf kein Mittel unversucht gelassen werden, um das Leiden rechtzeitig zu erkennen und der Behandlung zuzuführen. Der Frühdiagnose kommt deshalb eine große Bedeutung zu. Von ihr hängt das Schicksal des Patienten allein ab.

Durch die immer mehr ausgebauten klinischen Untersuchungsmethoden sind wir in vielen Fällen in der Lage, eine maligne Geschwulst auch schon im Anfangsstadium zu erkennen. Trotzdem bleibt eine nicht geringe Anzahl von Fällen übrig, in denen trotz Ausschöpfung aller diagnostischen Hilfsmittel keine sichere Entscheidung getroffen werden kann, ob ein Krankheitsprozeß noch gutartig ist oder ob bereits eine maligne Entartung eingetreten ist. Es würde daher einen großen Fortschritt bedeuten, wenn es gelänge, mit Hilfe einer sicheren diagnostischen Methode die Entscheidung zu treffen, ob ein Carcinom vorliegt oder nicht. Dieses Ziel ist bis heute noch nicht ganz erreicht. Jedoch besteht begründete Hoffnung, daß in absehbarer Zeit diese so außerordentlich wichtige Frage gelöst wird.

Wie die neueren Ergebnisse der Carcinomforschung gezeigt haben, nimmt das Carcinom zwar in einem scharf umgrenzten Bezirk seinen Ausgangspunkt, aber relativ frühzeitig ist dabei der Gesamtorganismus in Mitleidenschaft gezogen. Außerdem ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß der vom Carcinom befallene Organismus sich der malignen Geschwulst gegenüber nicht gleichgültig verhält, sondern in irgendeiner Weise auf die Geschwulst reagiert und eine Abwehr versucht.

Die diagnostischen Krebsreaktionen sollen durch Blutuntersuchung die Entscheidung ermöglichen, ob bei dem betreffenden Patienten ein Carcinom vorliegt oder nicht. Die Methoden, mit Hilfe derer dies Ziel erreicht werden soll, sind sehr zahlreich und verschiedenartig. Man kann zwei große Gruppen unterscheiden: Die chemisch- und chemisch-physikalischen Reaktionen und die immunbiologischen Reaktionen. In diese zwei Hauptgruppen lassen sich fast alle diagnostischen Krebsreaktionen einreihen. Es würde im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen, sämtliche Verfahren zu besprechen.

Überblickt man die praktischen Ergebnisse der verschiedenen Reaktionen, so muß man sagen, daß keine der angegebenen diagnostischen Blutuntersuchungsmethoden Anspruch auf hinreichende Sicherheit und Zuverlässigkeit erheben kann. Viele Reaktionen zeigen zwar in einem genügend hohen Prozentsatz

das Vorhandensein eines Carcinoms an, sind jedoch deshalb praktisch wertlos, weil sie meist nur bei fortgeschrittenen Carcinomen positiv sind und gerade da versagen, wo wir sie brauchen, nämlich im Frühstadium.

Im chemischen Laboratorium der chirurgischen Klinik zu Gießen werden seit mehreren Jahren systematische Untersuchungen über spezifische Veränderungen des Blutes bei Carcinom vorgenommen. Zwei Methoden sind es hauptsächlich, die zur Diagnose des Carcinoms durch Blutuntersuchung herangezogen werden: Die Bestimmung der atoxylresistenten Lipase und die Krebsreaktion nach Fuchs. Ich bin nun in der Lage, über eine große Anzahl von Fällen berichten zu können, bei denen außer den genannten Reaktionen noch gleichzeitig die Carcinomreaktion nach Botelho angewandt wurde. Jede Methode für sich genommen besitzt nicht die nötige Zuverlässigkeit. Die gleichzeitige Anwendung der drei verschiedenen Reaktionen ergibt jedoch durchaus gute Resultate, wie wir später noch sehen werden. Ehe ich auf die Besprechung der Resultate eingehe, sollen die angewandten diagnostischen Verfahren näher erörtert werden.

Die Botelho'sche Reaktion gehört zu den sog. Labilitätsreaktionen, von denen es eine große Anzahl gibt. Ihr Prinzip ist folgendes: Bei Vorhandensein eines Carcinoms werden Abbauprodukte des Tumors an das Blut abgegeben. Diese bewirken eine erhöhte Labilität des Blutserums, d. h. die Eiweißfraktionen des Serums, speziell die Albumine und Globuline werden infolge der Anhäufung von Tumorprodukten im Blut derart verändert, daß sie mit Hilfe bestimmter Reagenzien leichter ausgefällt werden können. Es handelt sich bei den Labilitätsreaktionen nicht um den Nachweis für Carcinom spezifischer Stoffe, sondern lediglich um eine erhöhte Empfindlichkeit der Serumalbumine und Globuline gegenüber gewissen Ausfällungsmitteln. Eine genaue Analyse der sich hierbei abspielenden kolloidchemischen Vorgänge ist wegen der hochmolekularen Struktur der beteiligten Eiweißkörper unmöglich. Der Nachteil derartiger Reaktionen liegt auf der Hand. Vor allem sind sie nicht für Carcinom spezifisch, da man mit Recht auch bei anderen nichtcarcinomatösen Erkrankungen eine erhöhte Labilität des Serums erwarten kann. Ferner kann man erst dann mit einem Positivwerden der Reaktion rechnen, wenn eine starke Ausschwemmung von Tumorprodukten ins Blut erfolgt. Dies ist aber erst der Fall, wenn der Tumor bereits eine erhebliche Größe erreicht hat und sein Nachweis durch eine Blutuntersuchung überflüssig und praktisch bedeutungslos geworden ist. Trotz dieser zu Recht bestehenden Einwände haben einige dieser Labilitätsreaktionen Eingang in die klinische Praxis gefunden. Die zuverlässigste unter ihnen ist die Reaktion nach Botelho. Sie beruht auf folgendem Prinzip: Versetzt man zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Serum, welches zuvor durch Formolcitrat angesäuert ist, mit Jod-Jodkali, dann tritt nach Zusatz einer bestimmten Menge Jodjodkali eine Trübung bzw. ein Niederschlag auf, falls es sich um das Serum eines Krebskranken handelt. Stammt jedoch das Serum von einem Gesunden, so bleibt das Serum klar und es kann erst durch Zusatz einer größeren Menge Jodjodkali eine Trübung

erzielt werden. Über das Zustandekommen der Trübung besteht keine Klarheit. Hilarowicz fand im Blut von Carcinomkranken eine Vermehrung der Globuline gegenüber den Albuminen. Er nimmt deshalb an, daß die normalerweise als Schutzkolloide wirkenden Albumine infolge ihrer Verminderung nicht in der Lage sind, die leichter ausfällbaren Globuline in Lösung zu halten. Auch Kahn fand im Serum von Carcinomkranken eine Verminderung der Albumine, speziell des Albumins A.

Nach Falubi ist das Zustandekommen der Trübung bei der Botelho-Reaktion lediglich von der Gesamteiweißkonzentration im Serum abhängig. Nach seiner Ansicht spielt das Verhältnis der Albumine zu den Globulinen keine wesentliche Rolle beim Zustandekommen der Trübung. Als Beweis für diese Behauptung bestimmte er den Eiweißprozentgehalt des Serums refraktrometrisch und führte dann die Botelho'sche Reaktion aus. Er kam dabei zu dem Ergebnis, daß die Reaktion bei einem Eiweißprozentgehalt unter 6 % immer positiv war, während sie bei einem Eiweißprozentgehalt über 6 % immer negativ ausfiel. Im Gegensatz hierzu stehen die Mitteilungen von Tedesko. Er stellte bei allen Seren, bei denen er die Botelho'sche Reaktion ausführte, die gleiche Eiweißkonzentration her und fand durchaus unterschiedliche Resultate.

Maislisch ist der Ansicht, daß die Trübung nicht allein durch die erhöhte Labilität der Globuline oder durch die veränderte Gesamteiweißkonzentration zustandekommt. Er mißt anderen Faktoren, insbesondere der H-Jonenkonzentration und Änderungen im Salzspiegel eine besondere Bedeutung bei.

Fichera hält die Vermehrung der Globuline gegenüber den Albuminen für die Ursache des Zustandekommens der Trübung.

Dieser kurze Überblick zeigt, wie verschieden die Ansichten sind und wie vieles noch ungeklärt ist. Über die klinische Brauchbarkeit der Botelhoschen Reaktion gehen die Ansichten ebenfalls noch sehr auseinander. Tedesko-Pollack fand bei Carcinomkranken in 90 % eine positive Botelho-Reaktion, bei 10 % war sie negativ. Von 55 krebsfreien Patienten reagierten 47 negativ und 8 positiv (15 % Fehler).

Maislisch fand in 89 % bei Carcinomen, in 15 % bei carcinomfreien Patienten eine positive Reaktion. Gomes da Costa hatte bei seinen Untersuchungen in 87 % der Carcinomfälle ein positives Ergebnis.

Ungünstigere Resultate hatte Pagliani. Er fand nur in 69 % bei Carcinomkranken und in 18 % bei carcinomfreien Patienten eine positive Reaktion.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß weder über das Wesen der Reaktion, noch über ihre klinische Brauchbarkeit vollkommene Übereinstimmung herrscht. Jedenfalls erschien es der Mühe wert, die Botelho'sche Reaktion hinsichtlich ihres praktischen Wertes einer Nachprüfung zu unterziehen. Ehe ich auf die Besprechung der Fälle selbst eingehe, soll die Ausführung der Reaktion in ihren Einzelheiten besprochen werden. Benötigte Reagenzien:

1. Physiol. NaCl-Lösung

2. Acidum citricum 5 %ig mit Zusatz von 1 ccm reinem Formalin auf 100 ccm

3. 1 g Jod, 2 g Jodkali gelöst in 210 ccm Aqu. dest.

Ausführung: 1/2 ccm klares Serum wird mit der gleichen Menge physiol. NaCl-Lösung verdünnt. Von diesem so verdünnten Serum wird wieder 1/2 ccm abgemessen und in ein anderes Reagensglas gebracht. Jetzt werden 2 ccm des Formolcitrats zugefügt. Nach leichtem Schütteln wird nun die Jodjodkali-Lösung zugesetzt und zwar zunächst 0,7 ccm. Es bildet sich ein Niederschlag, der sich nach einigem Schütteln wieder auflöst. Die Flüssigkeit hat jetzt eine klare rotbraune Farbe angenommen. Jetzt wird abermals Jodjodkali hinzugefügt, diesmal nur 0,2 ccm, und wieder umgeschüttelt. Bleibt jetzt ein Niederschlag bestehen, so ist die Reaktion positiv und es handelt sich um das Serum eines Carcinomkranken. Tritt keine Trübung ein, so stammt das Serum von einem krebsfreien Patienten. Der Inhalt des Reagensglases ist dann zwar dunkel rotbraun gefärbt, aber durchsichtig. In manchen Fällen tritt bereits nach Zufügen von 0,7 Jodjodkali-Lösung ein bleibender Niederschlag auf. Dann ist die Reaktion stark positiv. Bei anderen Seren ist erst nach Hinzubringen von 0,9 ccm Jodjodkali eine leichte Opalescenz zu beobachten. Die Entscheidung, ob man die Reaktion als positiv oder negativ bezeichnen soll, kann dann schwierig sein. Es ist empfehlenswert, in solchen unklaren Fällen die Reaktion mehrmals zu wiederholen. Im allgemeinen kommt man zu einem eindeutigen Ergebnis.

Um einwandfreie Resultate zu erzielen, ist größte Sauberkeit der verwendeten Reagensgläser und Pipetten erforderlich. Besonders wichtig ist ferner das genaue Abmessen der Jodjodkali-Lösung, da schon kleine Ungenauigkeiten in der Menge ein falsches Resultat ergeben können. Auch kommt es auf gleichmäßiges Arbeiten an. Fügt man z. B. bei einem Normalserum auf einmal 0,9 ccm Jodjodkali-Lösung hinzu, so kann ein bleibender Niederschlag entstehen. Dieser tritt nicht auf, wenn man zunächst 0,7 ccm und dann nach Umschütteln 0,2 ccm hinzugibt. Besondere Erwähnung verdient die Tatsache, daß der entstehende Niederschlag reversibel ist. Gibt man eine kleine Menge Serum hinzu, so tritt eine Auflösung des Niederschlags ein. Kolloid-chemische Vorgänge spielen jedenfalls eine wichtige Rolle beim Zustandekommen der Trübung.

Zu erwähnen sind noch einige Modifikationen der Botelho-Reaktion.

Cabanis-Foulquier verwandten statt des Formolcitrats eine 5 %ige Milchsäurelösung. Tedesco-Pollack ersetzte das Formolcitrat durch 5 %ige Salpetersäure, und Zusatz von 1 Tropfen Ammoniak. Der gleiche Autor glaubt dadurch bessere Resultate erzielt zu haben, daß er das Serum vor Ausführung der Reaktion auf den gleichen Eiweißindex brachte. Ich habe sämtliche Modifikationen, die angegeben worden sind, angewandt, soweit genügend Serum zur Verfügung stand. In den meisten Fällen habe

ich die Reaktion 4 mal bei dem gleichen Serum ausgeführt. Dadurch wurden etwaige kleine Ungenauigkeiten nach Möglichkeit ausgeschaltet.

Die verwendeten Reagenzien wurden in bestimmten Zeitabständen erneuert. Besonders empfindlich ist die Jodjodkali-Lösung, da sie unter Lichteinwirkung leicht zersetzlich ist. Sie muß daher immer im Dunkeln aufbewahrt werden.

Als zweites Hilfsmittel zur Diagnose des Carcinoms durch Blutuntersuchung wurde die Bestimmung der atoxylresistenten Lipase im Serum herangezogen.

Der Stoffwechsel der Tumoren unterscheidet sich in mancher Hinsicht von dem des normalen Gewebes. Warburg fand eine Änderung des Zuckerstoffwechsels im Sinne einer erhöhten glykolytischen Tätigkeit, was auf den erhöhten Gehalt des Tumorgewebes an glykolytischen Fermenten zurückzuführen ist. In der gleichen Weise ist der Fettstoffwechsel gestört. Es kommt zu einer Anhäufung der Lipase im Tumor und zu einer Ausschwemmung in die Blutbahn.

Bernhard fand bei seinen Untersuchungen im Blute von Carcinomkranken eine Vermehrung der Lipase. Es handelt sich dabei um das erhöhte Auftreten der sog. atoxylresistenten Lipase, einer bestimmten Lipaseart, die gegenüber dem Atoxyl unempfindlich ist. Diese Eigenschaft unterscheidet sie von anderen Lipasen mit Ausnahme der Pankreaslipase, die sich ebenfalls durch Atoxyl nicht vergiften läßt. Köhler hat in eingehenden Versuchen die Anwesenheit von atoxylresistenter Lipase im Tumorgewebe nachgewiesen. Leider findet sich nicht bei allen Fällen von Carcinom eine Erhöhung der atoxylresistenten Lipase im Serum. Bei länger bestehenden Carcinomen und bei Kachexie tritt häufig eine Verminderung sowohl der atoxylresistenten als auch der Gesamtlipase ein. Wie wiederholte Nachprüfungen bei Patienten gezeigt haben, geht die anfangs vorhandene Erhöhung mit dem Fortschreiten der Erkrankung allmählich in eine Verminderung über. Das bedeutet aber, daß zu einem bestimmten Zeitpunkt wieder normale Werte überschritten werden. Hierdurch wird der Wert der Lipasebestimmung für die Diagnose des Carcinoms eingeschränkt. Erhöhte Werte von atoxylresistenter Lipase wurden auch bei nichtcarcinomatösen Erkrankungen gefunden, insbesondere bei Prostatahypertrophie, Strumen und anderen blastophilen Krankheiten. Daß die atoxylresistente Lipase bei Pankreasaffektionen vermehrt ist, ist verständlich.

Auf Grund eines großen Materials (über 300 Fälle) kommt Bernhard zu dem Ergebnis, daß in nahezu 90 % bei Vorhandensein eines Carcinoms eine Erhöhung oder eine Verminderung der atoxylresistenten bzw. der Gesamtlipase festzustellen ist, während in etwa 10 % völlig normale Werte gefunden werden. Von besonderer Wichtigkeit ist dabei folgende Beobachtung. Nach der radikalen Entfernung des Tumors stellen sich allmählich wieder normale Lipasewerte ein. Bildet sich jedoch ein Rezidiv, so treten wieder erhöhte Werte auf. Diese durch wiederholte Versuche erwiesene

Tatsache hat eine große Bedeutung hinsichtlich der Prognosestellung bei radikal operierten Carcinomen. Stellt sich nach anfänglichem Lipaseabfall nach der Operation wieder eine Erhöhung ein, dann muß mit einem Rezidiv gerechnet werden. Dasselbe gilt, wenn die vor der Operation erhöhten Werte danach nicht zur Norm abfallen.

Die Bestimmung der atoxylresistenten Lipase erfolgt nach der Methode von Rona und Michaelis, die schon mehrfach beschrieben ist. Ich beschränke mich darauf, das Prinzip kurz zu erläutern:

Versetzt man eine wässrige Tributyrinlösung mit Blutserum, so spaltet die darin befindliche Lipase das Tributyrin. Nachgewiesen wird diese Aufspaltung mit Hilfe des Stalagmometers, einer mit einem Behälter versehenen Tropfpipette. Das Tributyrin setzt normalerweise die Oberflächenspannung einer Flüssigkeit herab. Wird es aber durch Einwirkung der Lipase aufgespalten, so erfolgt eine Erhöhung der Oberflächenspannung. Eine Flüssigkeit mit niedriger Oberflächenspannung wird in der Zeiteinheit die Tropfpipette schneller durchlaufen als eine mit hoher. Um die Wirksamkeit des lipolytischen Fermentes zu verfolgen, braucht man also nur in bestimmten Zeitabständen die Abnahme der Tropfenzahl zu kontrollieren. Will man die atoxylresistente Lipase ermitteln, so versetzt man das Serum mit einer bestimmten Menge Atoxyl. Auf diese Weise wird die gesamte im Serum befindliche Lipase zerstört, nur die gegen Atoxyl unempfindliche Carcinom- und Pankreaslipase bleibt in ihrer Wirksamkeit erhalten.

Nach den bisherigen Erfahrungen besitzt die Lipasebestimmung zweifellos einen hohen diagnostischen Wert. Da sie aber doch einige Mängel aufweist, wurde bei den laufenden Untersuchungen im chemischen Laboratorium der chir. Klinik schon seit einigen Jahren außer der Lipasebestimmung die Carcinomreaktion nach Fuchs (CaR) ausgeführt. Diese Reaktion ist in den letzten Jahren immer mehr ausgebaut worden und stellt, soweit sich die bisherigen Ergebnisse übersehen lassen, eine wertvolle Bereicherung unserer klinischen Hilfsmittel für die Diagnose des Carcinoms dar.

Die Carcinomreaktion nach Fuchs beruht auf folgendem Prinzip:

Normales Serum ist imstande, Carcinomsubstrat, d. h. ein aus dem Blute Carcinomatöser hergestelltes Fibrin abzubauen. Dagegen wird das Carcinomsubstrat von Carcinomserum nicht angegriffen. Umgekehrt hat ein von einem Carcinomkranken stammendes Serum die Eigenschaft, menschliches Normalfibrin abzubauen, während das Serum eines Gesunden das Normalfibrin nicht angreift. Dieses auf immunbiologischer Grundlage beruhende Prinzip der chemischen Umsetzung hat nicht nur Geltung beim Carcinom, sondern läßt sich in der gleichen Weise auch auf andere Krankheiten, wie Tuberkulose und Lues übertragen. Nachgewiesen wird diese chemische Umsetzung durch eine Mikro-Stickstoffbestimmung, auf deren technische Einzelheiten ich hier nicht eingehen will. Ich will nur ein Beispiel geben: Läßt man ein Serum unbekannter Herkunft auf Normalsubstrat und Carcinomsubstrat einwirken, so bestehen drei verschiedene Möglichkeiten.

1. Das Carcinomsubstrat wird abgebaut, es kommt zu einer Rest-N-Vermehrung, das Normalsubstrat wird nicht angegriffen. Ergebnis: Die Reaktion ist negativ und es handelt sich um das Serum eines Gesunden.

2. Das Normalsubstrat wird abgebaut, das Carcinomsubstrat bleibt unverändert: Die Reaktion ist positiv und es liegt das Serum eines Carcinomkranken vor.

3. Es kommt zu einer Rest-N-Verminderung in beiden Proben. Dieser Rest-N-Schwund ist dadurch bedingt, daß die im Serum im Überschuß vorhandenen Immunkörper höhermolekulare Verbindungen sowohl mit dem Eiweiß des Normalsubstrats als auch des Carcinomsubstrates eingehen und dadurch bei der Rest-N-Bestimmung in Wegfall kommen, da sie vorher ausgefällt werden. Man bezeichnet in diesem Falle die Reaktion als „positiv immun". Sie beruht auf der Anwesenheit von Ca-Antikörpern in dem betreffenden Serum.

Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, auf die vielen Einzelheiten einzugehen, die zum besseren Verständnis der komplizierten Vorgänge beitragen. Ich verweise deshalb besonders auf die ausführlichen Arbeiten von Fuchs. Was die Treffsicherheit der Fuchs'schen Carcinomreaktion betrifft, so schneidet sie von den drei bisher erwähnten Reaktionen auf Grund der Ergebnisse verschiedener Nachprüfungen wohl am besten ab.

Bernhard und Köhler fanden in über 90 % der Fälle von Carcinom ein positives Resultat. Ein großer Vorteil, den sie vor anderen Reaktionen hat, ist der, daß man mit ihrer Hilfe nicht nur Carcinome, sondern auch Infektionskrankheiten diagnostizieren bzw. auszuschließen vermag.

Meine Aufgabe ist es nun, die klinische Brauchbarkeit der drei besprochenen Reaktionen an Hand der Fälle nachzuprüfen.

Das als Ausgangsmaterial für die drei Reaktionen benötigte Serum wurde auf folgende Weise gewonnen: Dem nüchternen Patienten werden etwa 20 ccm Blut steril aus der Armvene entnommen. Nachdem es 10—24 Stunden kühl gestanden hat, wird das überstehende Serum abgegossen. Ist es noch trübe, so wird zentrifugiert. Damit ist das Serum in gleicher Weise für die drei Reaktionen verwendungsfähig. Wird es nicht sogleich verwendet, so kann es durch Kühlstellen im Eisschrank noch für 1—2 Tage in verwendungsfähigem Zustand gehalten werden.

Die klinische Brauchbarkeit der drei diagnostischen Krebsreaktionen wurde an insgesamt 153 Fällen geprüft. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurden die drei Reaktionen gleichzeitig ausgeführt. Nur in wenigen Fällen wurde lediglich die Botelho-Reaktion oder die Lipasebestimmung gleichzeitig mit der Botelho-Reaktion angewandt, da nicht immer genügend Serum zur Verfügung stand.

Tabelle I gibt einen Überblick über das gesamte Material.

Tabelle I.

Klinisch und histologisch sichere Carcinome	51
Andere maligne Tumoren	2
Erkrankungen der Gallenwege und der Leber	19
Ulcus ventrikuli (duodeni)	13
Gutartige Tumoren (Fibrome, Lipome etc.)	9
Prostatahypertrophie	6
Struma (teils mit, teils ohne Basedow)	9
Entzündliche Prozesse verschiedener Art	19
Frakturen, Luxationen, Hernien, Gesunde	25
	153

In der Tabelle II sind die Carcinome je nach ihrem Sitz zusammengestellt.

Tabelle II.

Magencarcinome	7
Carcinome des Colons und Rektums	8
Mammacarcinome	13
Carcinome des Urogenitaltraktus	8
Carcinome der Gallenblase und des Pankreas	6
Lebermetastasen bei unbekanntem Sitz des Primärtumors	2
Carcinome der Haut	6
Carcinome der Schilddrüse	1
	51

Im folgenden sind die Carcinome mit dem Ergebnis der Blutuntersuchung zusammengefaßt.

Tabelle III.

Carcinome und andere maligne Tumoren

Nr.	Name	m w.	Alter	Klinische Diagnose	Botelho	Lipase	Fuchs	Bemerkungen
1	St. K.	m.	73	Magencarcinom	pos.	erhöht	pos.	Kachexie
2	St. H.	m.	73	Lippencarcinom	pos.	erhöht	pos.	
3	Sch. M.	w.	36	Lebercarcinom	pos.	vermind.	pos.	Metastasen
4	St. M.	w.	65	Mammacarcinom	pos.	—	—	Metastasen
5	M. M.	w.	30	Coloncarcinom	pos.	erhöht	pos.	Kachexie
6	N. W.	m.	29	Lippencarcinom	neg.	erhöht	pos. i.	Ca im Anfangsstad.
7	St. A.	m.	55	Protastacarcinom	pos.	vermind.	—	Metastase
8	F. M.	w.	60	Blasencarcinom	po..	vermind.	inaktiv	Kachexie
9	K. L.	w.	60	Lupuscarcinom	pos.	erhöht	pos.	Lupusca im Gesicht
10	Sch. M.	w.	62	Mammacarcinom	neg.	erhöht	pos. i.	Scirrhus
11	B. A.	w.	44	Mammacarcinom	neg.	vermind.	—	
12	P. K.	m.	61	Magencarcinom	pos.	vermind.	pos. i.	Lebermetastasen
13	H. K.	w.	57	Magencarcinom	pos.			
14	St. H.	w.	60	Mammacarcinom	pos.	normal	pos.	Metastasen
15	M. L.	m.	89	Hautcarcinom	pos.	erhöht	inaktiv	Verhornendes Ca
16	St. F.	m.	60	Peniscarcinom	neg.	normal	neg.	Verhornendes Ca
17	G. J.	w.	55	Mammacarcinom	pos.	erhöht	pos.	
18	K. K.	m.	62	Pankreascarcinom	pos.	vermind.	pos.	Metastasen
19	K. F.	w.	77	Mammacarcinom	pos.	normal	pos.	Metastasen
20	Sch. W.	m.	54	Rektumcarcinom	pos.	erhöht	pos.	Rezidiv
21	B. F.	m.	65	Protastacarcinom	pos.	vermind.	pos.	Kachexie
22	N. W.	m.	65	Prostatacarcinom	pos.	erhöht	pos.	Wirbelmetastasen
23	Th. J.	m.	55	Prostatacarcinom	pos.	vermind.	—	
24	E. A.	m.	48	Magencarcinom	pos.	normal	pos.	Scirrhus
25	L. E.	w.	61	Mammacarcinom	neg.	—	—	Scirrhus
26	Z. E.	w.	62	Mammacarcinom	pos.	erhöht	neg.	
27	P. E.	w.	47	Rektumcarcinom	pos.	normal	—	Tumor mit Zerfall
28	Sch. M.	w.	37	Schilddrüsencarcin.	pos.	erhöht	—	Kachexie
29	Sch. E	w.	65	Lebercarcinom	pos.	vermind.	pos. i.	Matastasen, Kachexie
30	B. H.	m.	35	Pankreascarcinom	pos.	vermind.	pos.	Kachexie
31	R. P.	m.	47	Magencarcinom	pos.	vermind.	pos. i.	
32	Sch. K.	m.	57	Rektumcarcinom	pos.	erhöht	pos.	
33	K. K.	w.	60	Gallengangscarcin.	pos.	vermind.	pos.	Lebermetastasen
34	S. W.	m.	60	Gallenblasencarcin.	pos.	erhöht	pos.	Starker Ikterus
35	S. M.	w.	62	Ileocoekalcarcinom	pos.	vermind.	pos.	
36	H. W.	m.	57	Magencarcinom	pos.	erhöht		
37	Sch. G.	m.	57	Zungencarcinom	neg.	erhöht	—	Verhornendes Ca
38	Sch. H.	m.	47	Lupuscarcinom	neg.	erhöht		
39	M. K.	m.	55	Rektumcarcinom	pos.	vermind.	pos.	Kachexie
40	R. K.	m.	62	Gallenblasencarcin.	pos.	erhöht	pos.	Metastasen
41	B. L.	w.	30	Mammacarcinom	pos.	vermind.	pos.	Große Ulcerationen
42	O. M.	w.	70	Mammacarcinom	pos.	—	—	Scirrhus
43	R. K.		56	Bauchdeckencarcin.	pos.	erhöht	pos. i.	Metastasen
44	W. G.		65	Blasencarcinom	pos.	vermind.	pos.	
45	L. K.	m.	54	Rektumcarcinom	pos.	vermind.	pos.	
46	K. K.	w.	62	Mammacarcinom	neg.	erhöht	pos.	Scirrhus
47	G. E.	w.	62	Ovarialcarcinom	pos.	—	—	Ausged. Metastasen
48	O. K.	w.	62	Coloncarcinom	pos.	erhöht	pos.	Inoperabel
49	K. M.	w.	65	Mammacarcinom	pos.	erhöht	pos.	
50	K. A.	m.	62	Magencarcinom	pos.	normal	pos.	Kachexie
51	R. K.	w.	50	Mammacarcinom	neg.	erhöht	pos.	

Name	m/w.	Alter	Klinische Diagnose	Botelho	Lipase	Fuchs
L. F.	m.	60	Melanosarkom am Oberschenkel	pos.	erhöht	pos.
M. O		26	Hämangio-Myxo-Liposarkom am Oberschenkel	neg.	erhoht	pos. i.

In 39 Fällen von Carcinom wurden die 3 Reaktionen gleichzeitig ausgeführt. Übereinstimmend positiv waren die Reaktionen in 28 Fällen. In 10 Fällen war eine Reaktion negativ, die beiden anderen positiv. Nur in einem Fall von einem Peniscarcinom (16) versagten sämtliche 3 Reaktionen.

Die Botelho-Reaktion und die Lipasebestimmung wurde 7 mal gleichzeitig ausgeführt. In 3 Fällen waren beide Reaktionen positiv, in den übrigen Fällen versagte eine der Reaktionen.

In 5 Fällen wurde die Botelho-Reaktion allein ausgeführt. Sie war 4 mal positiv und 1 mal negativ.

Hinsichtlich der Treffsicherheit der Reaktionen für sich allein ergibt sich folgendes Bild:

Die Reaktion nach Botelho wurde bei insgesamt 51 klinisch und histologisch sicheren Carcinomen ausgeführt. In 42 Fällen war sie positiv, in 9 Fällen negativ (82 % Treffer, 17,6 % Fehler).

Die atoxylresistente Lipase wurde bei 46 Carcinomen ermittelt. In 38 Fällen war sie entweder deutlich vermehrt oder vermindert, in 8 Fällen waren die Werte völlig normal. Das ergibt einen Trefferprozentsatz von 82,7 % und 17,3 % Fehler.

Die Carcinomreaktion nach Fuchs wurde bei 39 Carcinomen ausgeführt. In 34 Fällen = 87,3% war sie positiv oder positiv immun, fünfmal war sie negativ. Unter diesen 5 Fällen erwies sich das Serum 2 mal als inaktiv.

Mit der Angabe der Treffer- und Fehlerzahl allein können wir uns aber nicht begnügen. Vor allem war die Frage von Bedeutung, wie sich die 3 Reaktionen verhalten bei den Carcinomen in den verschiedenen Stadien. Wenn man eine Krebsreaktion hinsichtlich ihrer klinischen Brauchbarkeit beurteilen will, muß man hierauf den größten Wert legen. Es kommt sehr darauf an, in welchem Stadium eine Krebsreaktion uns den malignen Prozeß anzeigt. Denn es bedeutet keinen Gewinn, wenn die Diagnose Carcinom durch die Blutuntersuchung erst dann gestellt wird, wenn das Carcinom schon fortgeschritten ist und mit Hilfe der üblichen klinischen Untersuchungsmethoden ohne Schwierigkeiten diagnostiziert werden kann.

Bei den von mir untersuchten 51 Fällen handelt es sich um Carcinome in den verschiedensten Stadien. Das Material enthält alle Übergänge vom kleinen Cancroid bis zum ausgedehnten Carcinom mit allgemeiner Metastasierung. Um nun die Fälle unter den oben angedeuteten Gesichts-

punkten auswerten zu können, habe ich eine Einteilung der Carcinome in zwei Gruppen vorgenommen.

Die erste Gruppe enthält alle größeren Carcinome, bei denen bereits eine Metastasenbildung eingetreten ist. In der zweiten Gruppe sind alle Carcinome zusammengefaßt, die sich noch in einem ausgesprochenen Anfangsstadium befinden, bei denen höchstens die regionären Lymphdrüsen befallen sind.

Da die ausführliche Besprechung aller Fälle die Übersicht erschweren würde, sollen von den beiden genannten Gruppen nur je 10 Fälle ausführlicher behandelt und gegenübergestellt werden.

Gruppe I

Fall 1

Anamnese: Seit 3 Jahren Magenbeschwerden. In letzter Zeit starke Gewichtsabnahme.

Befund: Reduzierter Allgemeinzustand. Im Oberbauch ist links ein höckriger Tumor zu palpieren.

Blutuntersuchung: Botelho positiv, die atr. Lipase ist mit 8 27 stark erhöht. CaR Fuchs: positiv.

Die Laparotomie ergibt ein ausgedehntes Carcinom im Bereich des Pylorus mit Metastasen im Mesenterium. Inoperabel.

Die drei Reaktionen stimmen überein.

Fall 2

Anamnese: 36jährige Patientin. Seit etwa 4 Wochen bemerkt sie, daß der Stuhl blutig verfärbt ist. In den letzten Wochen starke Gewichtsabnahme.

Befund: Kachektisch aussehende Patientin, im Oberbauch ist ein höckriger Tumor zu fühlen.

Blutuntersuchung: Botelho: positiv. Lipase: 6 14 CaR Fuchs positiv. Die diagnostische Laparotomie ergibt zahlreiche große Metastasen in der Leber. Der Sitz des Primärtumors ist nicht mit Bestimmtheit zu erkennen. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Rektumcarcinom.

Beurteilung: Während die Botelho-Reaktion und die CaR Fuchs einwandfrei positiv sind, sind die Lipasewerte nicht eindeutig. Die Tropfenabnahme von 6 bei der atr. Lipase liegt an der oberen Grenze des normalen. Die Gesamtlipase ist um ein Geringes vermindert. Bei späteren Untersuchungen ist mit einem weiteren Absinken der Gesamtlipase zu rechnen.

Fall 5

Anamnese: Seit 2 Monaten ziehende Schmerzen und Druckgefühl in der rechten Bauchseite. In letzter Zeit starke Gewichtsabnahme.

Befund: 30jährige Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Im rechten Oberbauch ist ein großer Tumor zu fühlen.

Blutuntersuchung: Botelho- und CaR Fuchs positiv. Lipase: 9 21.

Die Operation ergibt ein großes inoperables Carcinom an der rechten Flexur des Colons, welches mit dem Duodenum verwachsen ist. In der Umgebung finden sich zahlreiche Drüsenmetastasen.

Beurteilung: Reaktionen sämtlich positiv.

Fall 12

Anamnese: Seit 6 Wochen Magenbeschwerden. Hat im Lauf der letzten 6 Monate stark an Gewicht abgenommen.

Befund: 61jähriger Patient in reduziertem Allgemeinzustand. Ausgesprochene Kacherie. Im Epigastrium ist ein kleinfaustgroßer Tumor zu fühlen.

Blutuntersuchung: Botelho positiv. CaR Fuchs positiv immun. Lipase: 3 9.

Laparotomie: Apfelgroßer Tumor in der Pylorusgegend, an der Hinterwand und kleinen Kurvatur fast bis zum Angulus reichend. Eine Metastase ist am Leberrand sichtbar. Zahlreiche Metastasen im Netz.

Beurteilung: In diesem Falle ist die Lipaseverminderung eingetreten, wie sie bei fortgeschrittenen Fällen häufig zu beobachten ist. Die beiden anderen Reaktionen sind ebenfalls positiv.

Fall 18.

Anamnese: Seit 4 Monaten Schmerzen in der Magengegend, die in den Rücken ausstrahlten. Erbrechen und Gewichtsabnahme.

Befund: 62jähriger, kachektisch aussehender Patient. In der rechten Oberbauchgegend ist eine Resistenz fühlbar. Röntgenologisch besteht zunächst kein Anhalt für das Vorliegen eines Carcinoms.

Blutuntersuchung: Botelho- und CaR Fuchs positiv. Lipase: 4 14.

Die diagnostische Laparotomie ergibt ein Pankreascarcinom. Hinter dem Magen finden sich, vor der Wirbelsäule liegend, derbe knollige Tumoren. In der Leber und im Netz zahlreiche Metastasen.

Histologie: Krebsige Durchsetzung des Gewebes in schlauchförmiger Anordnung.

Beurteilung: Auch in diesem Falle zeigt die Lipase nur eine geringe Abweichung von der Norm im Sinne einer Verminderung der Gesamtlipase. Hier gilt das über Fall 3 Gesagte.

Fall 21.

Anamnese: Seit 3 Wochen Beschwerden beim Wasserlassen. Bemerkt Blut im Urin. Seit einigen Tagen Rückenschmerzen.

Befund: 65jähriger Patient in schlechtem Allgemeinzustand. Prostata faustgroß, derb, glatt.

Blutuntersuchung: Botelho- und CaR Fuchs positiv. Lipase: 5 12.

Der Patient kam unter Zunahme der allgemeinen Schwäche schnell ad exitum.

Obduktion: Scirrhöses Carcinom der Prostata mit Einbruch in die Harnblase, nekrotisierende Entzündung der Harnblasenschleimhaut. Carcinomatöse Ummauerung des Ureters. Carcinometastasen in den periaortalen und linksseitigen infraclavikulären Lymphknoten. Große Metastasen in der Leber, kleine Metastasen in beiden Lungenunterlappen und in der Schilddrüse.

Beurteilung: Deutliche Verminderung der Gesamtlipasewerte, Botelho- und CaR Fuchs sind positiv.

Fall 22.

Anamnese: Seit drei Wochen bemerkt er Blut im Urin. In letzter Zeit Kreuzschmerzen.

Befund: 85jähriger Patient, kachektisch aussehend, Prostata stark vergrößert, nach oben nicht abgrenzbar, hart.

Blutuntersuchung: Botelho- und CaR Fuchs positiv. Lipase: 7 15.

Die Röntgenaufnahme der Wirbelsäule ergibt eine Zerstörung des 2. und 3. Lendenwirbels, was als eine Metastase des Prostatacarcinoms aufzufassen ist.

Beurteilung: Alle drei Reaktionen sind positiv, die Lipase zeigt insofern ein charakteristisches Verhalten, als die atr. Lipase erhöht ist, während die Gesamtlipase im Absinken begriffen ist.

Fall 33.

Anamnese: Seit 3 Monaten zunehmender Ikterus ohne Schmerzen und Fieber.

Befund: 60jährige Patientin, stark ikterisch.

Blutuntersuchung: Botelho- und CaR positiv, Lipase: 6 9.

Diagnostische Laparotomie: Carcinom der Gallenwege mit großen Metastasen in der Leber. Die Verminderung der Gesamtlipase ist in diesem Falle besonders eindrucksvoll.

Fall 41.

Anamnese: Seit ½ Jahr bemerkt sie einen Knoten in der rechten Brust, der nicht schmerzhaft war und immer größer wurde.

Befund: Kindskopfgroßer, stark ulcerierter Tumor mit faustgroßen Metastasen in der Achselhöhle.

Blutuntersuchung: Botelho- und CaR Fuchs positiv. Lipase: 4 11. Verminderung der Gesamtlipase.

Fall 47.

Anamnese: Erste Beschwerden vor drei Monaten. Blut und Schleim im Stuhl.

Befund: Reduzierter Allgemeinzustand. Kurz hinter den Sphingter tastet man einen höckrigen ausgestanzten Tumor, der vorwiegend an der Hinterwand sitzt und auf die Umgebung übergegriffen hat.

Blutuntersuchung: Botelho- und CaR Fuchs positiv. Lipase: 3 7.

Operation: Großes Rektumcarcinom, das bis zum Promontorium reicht. Mit dem Kreuzbein fest verwachsen.

Beurteilung: siehe voriger Fall.

Insgesamt gehören von den 51 Carcinomen 24 in diese Gruppe. Der größeren Kürze wegen wurden nur 10 Fälle ausführlich besprochen. Überblicken wir zusammenfassend die Fälle der Gruppe I, so stellen wir folgendes fest: Die Reaktion nach Botelho war ausnahmslos positiv, ebenso die CaR Fuchs mit Ausnahme eines Falles, bei dem sich das Serum als inaktiv erwies. Demgegenüber ergab die Lipase in 4 Fällen völlig normale Werte, während in 4 weiteren Fällen eine geringe Verminderung der Gesamtlipase festzustellen war. Eine oberflächliche Betrachtung dieser Resultate könnte leicht zu dem Schluß verleiten, daß die Botelho'sche Reaktion hinsichtlich ihrer Treffsicherheit der Lipasebestimmung überlegen sei, zumal die Botelho-Reaktion 100 %ig richtig war, während die Lipase in 3 Fällen normale Werte ergab. Dem ist folgendes entgegenzuhalten: Bei den hier besprochenen Fällen handelt es sich ausnahmslos um solche Carcinome, die sich schon in einem fortgeschrittenen Stadium befanden und bei denen größtenteils eine diffuse Metastasierung eingetreten war. Ein Blick auf die oben ausführlich besprochenen Fälle lehrt uns, daß fast immer eine Kachexie vorlag. Zumindesten war der Allgemeinzustand erheblich in Mitleidenschaft gezogen. Wir können deshalb auch eine positive Botelho-Reaktion erwarten, da diese ja auf einer Ausschwemmung von Tumorprodukten ins Blut beruht. Wie verhält es sich nun mit der Lipase? In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle war eine deutliche Erhöhung oder eine Verminderung vorhanden. In 7 Fällen wichen die Werte jedoch nur geringfügig von der Norm ab. Wie sind die falschen Ergebnisse zu erklären? Bernhard und Köhler haben darauf hingewiesen, daß nicht in allen Fällen von Carcinom die Lipasewerte verändert sind. Diese Tatsache findet dadurch ihre Erklärung, daß die anfängliche Erhöhung der atoxylresistenten Lipase im Verlauf der Krankheit in eine Verminderung übergeht, die besonders bei der Gesamtlipase zum Ausdruck kommt. Dabei werden zu einem bestimmten Zeitpunkt wieder normale Werte überschritten. Ein Urteil über den praktischen Wert der beiden Reaktionen läßt sich an Hand der bisher besprochenen Fälle noch nicht abgeben, da die Diagnose Carcinom auch ohne Blutuntersuchung gestellt werden konnte.

Ausschlaggebend für die Beurteilung der Reaktionen hinsichtlich ihrer klinischen Brauchbarkeit ist ihr Verhalten bei Frühfällen.

Es sollen im folgenden die Fälle einer eingehenden Besprechung unterzogen werden, bei denen das Carcinom noch klein und wo höchstens die regionären Lymphdrüsen befallen sind.

Fall 2.

Anamnese: Seit ½ Jahr bemerkte der Patient an der Unterlippe ein kleines Geschwür, das allmählich größer wurde.

Befund: 75jähriger Patient in reduziertem Allgemeinzustand. An der Unterlippe findet sich ein etwa markstückgroßes ulceriertes Carcinom.

Blutuntersuchung: Botelho schwach positiv, CaR Fuchs positiv. Lipase: 10 28.

Fall 6.

Anamnese: Vor $^{1}/_{2}$ Jahr bemerkte er an der Unterlippe ein kleines Wärzchen, welches langsam an Größe zunahm.

Befund: Kirschgroßes Carcinom an der Unterlippe. Histologisch: Verhornendes Plattenepithelcarcinom.

Blutuntersuchung: Botelho negativ. CaR Fuchs immun. Lipasewerte: 10 31.

Fall 10.

Anamnese: Vor 3 Wochen bemerkte die Patientin einen Knoten in der Brust, außerdem ziehende Schmerzen nach der Achselhöhle.

Befund: 62jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand. In der rechten Brust findet sich ein kleinapfelgroßer, derber Tumor, der mit der Unterlage verwachsen ist. Keine Drüsen in der Achselhöhle nachweisbar.

Blutuntersuchung: Botelho-Reaktion negativ. CaR Fuchs positiv immun. Lipase: 9 23.

Histologisch handelt es sich um ein scirrhöses Carcinom mit einer Mastitis chronika und atypischen Epithelwucherungen der Drüsenläppchen.

Fall 16.

Anamnese: Seit 2 Monaten bemerkt der Patient eine Verhärtung am Penis mit Störung der Harnentleerung.

Befund: Kleinapfelgroßer Tumor an der Glans, der auf den Schaft übergreift.

Blutuntersuchung: Botelho negativ, CaR Fuchs negativ. Lipase: 5 14.

Fall 17.

Anamnese: Vor $^{3}/_{4}$ Jahr bemerkte die Patientin erstmalig einen Knoten in der linken Brust, der langsam größer wurde.

Befund: 55jährige Patientin, in der linken Brust findet sich ein faustgroßer, derber Tumor, der auf der Unterlage gut verschieblich ist. Die Haut darüber ist adhaerend. Keine Achsel- oder Clavikulardrüsen nachweisbar.

Blutuntersuchung: Botelho- und CaR Fuchs positiv. Lipase: Vor der Operation: 10 27, danach 5 15.

Fall 26.

Anamnese: Seit $^{1}/_{2}$ Jahr besteht bei der Patientin eine knotige Verdickung in der linken Brust, die nicht schmerzhaft ist.

Befund: Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Lokal: Apfelgroßer, harter derber Tumor.

Blutuntersuchung: Botelho positiv, Fuchs negativ. Lipase: 7 26.

Histologie: Carcinoma cribrosum mammae.

Fall 39.

Anamnese: Seit über 1 Jahr Blut im Stuhl, vom Arzt auf Hämorrhoiden behandelt. In letzter Zeit Gewichtsabnahme.

Befund: An der Vorderwand des Rektums findet sich in etwa 8 cm Höhe ein kleinapfelgroßer Tumor, der keine Verwachsungen mit der Umgebung zeigt.

Blutuntersuchung: Botelho- und CaR Fuchs positiv. Lipase: 2 13.

Fall 44.

Anamnese: Vor 7 Wochen bemerkte die Patientin einen Knoten in der Brust, der keine Schmerzen machte und immer größer wurde.

Befund: Gänseeigroßer, höckriger Tumor, der auf der Unterlage gut verschieblich ist. Keine Drüsen nachweisbar.

Blutuntersuchung: Botelho-Reaktion positiv. Lipase: 7 15.

Fall 48.

Anamnese: Bemerkt seit 2 Jahren einen Knoten in der Brust, der nicht schmerzhaft war.

Befund: Typischer Scirrhus, in der Achselhöhle sind vergrößerte Lymphknoten zu tasten.

Blutuntersuchung: Botelho negativ, CaR Fuchs positiv. Lipase: 7 12.

Fall 54.

Anamnese: Vor 4 Wochen bemerkte die Patientin einen Knoten in der Brust, der nicht schmerzhaft war.

Befund: Patientin in gutem Allgemeinzustand. In der linken Brust ist ein hühnereigroßer derber Tumor zu tasten, auf der Unterlage gut verschieblich.

Blutuntersuchung: Botelho negativ. CaR Fuchs positiv. Lipase: 7 20.

Der Ausfall der Reaktionen bei dieser Serie von Fällen ergibt ein wesentlich anderes Bild. Unter den 10 Carcinomen im Anfangsstadium ist die Reaktion nach Botelho 5mal negativ. Ihr praktischer Wert für die Erkennung eines Carcinoms im Frühstadium erscheint somit gering.

Anders verhält es sich mit der Lipase. Sie ist, wie die Beispiele zeigen, gerade in Frühfällen recht häufig erhöht. Allerdings konnte dieser Beweis nur an Hand von Haut- und Mammacarcinomen erbracht werden, da uns diese Carcinome am meisten als ausgesprochene Frühfälle zu Gesicht kommen. Wir können jedoch ohne Bedenken daraus die Folgerung ziehen, daß sich die Lipase im Anfangsstadium von Carcinomen der inneren Organe ebenso verhält. Aber auch hier ist sie nicht absolut zuverlässig, wie uns der Fall 16 lehrt. Jedenfalls ist die Lipasebestimmung der Botelho-Reaktion vorzuziehen, da letztere uns den malignen Prozeß erst dann anzeigt, wenn die Diagnose auch ohne Blutuntersuchung gestellt werden kann. Die Lipase scheint somit ein recht brauchbares Hilfsmittel zur Erkennung eines Carcinoms im Früh-

stadium zu sein. Ihre Bestimmung im Blut stellt deshalb eine wertvolle Ergänzung unserer diagnostischen Hilfsmittel dar.

Die Reaktion nach Fuchs ergab prozentual gerechnet die besten Resultate. Aber auch sie ist ebenso wie die Lipasebestimmung nicht absolut zuverlässig.

Von großer Bedeutung war nun die Frage, wie sich die drei Reaktionen bei nichtcarcinomatösen Erkrankungen verhalten, da man erst dann endgültige Schlüsse hinsichtlich ihres praktischen Wertes ziehen kann. Ich habe über 100 Patienten mit den verschiedensten Krankheiten untersucht. Die Resultate sind im folgenden tabellenmäßig zusammengestellt.

Das Verhalten der Botelho-Reaktion, der atorylresistenten Lipase, sowie der Carcinomreaktion nach Fuchs bei nichtcarcinomatösen Erkrankungen.

a) Erkrankungen der Gallenwege und der Leber. (Cholelithiasis, Cholecystitis teils mit teils ohne Ikterus.)
Gesamtzahl: 19

Carcinomreaktion	Zahl	pos.	neg.
Botelho	19	8	11
atr. Lipase	10	5	5
CaR Fuchs	9	3	6

Wie die Tabelle zeigt, ist keine der Reaktionen für Carcinom absolut spezifisch. Erwähnenswert ist, daß die Botelho-Reaktion in den Fällen positiv war, bei denen ein starker Ikterus vorlag. Die Lipasewerte wichen in 50 % von der Norm ab, die Fuchs'sche Reaktion war in 25 % positiv. Selbst wenn wir die Tatsache berücksichtigen, daß sich in einem Teil der Fälle später ein Carcinom entwickelt, so müssen wir trotzdem einige Reaktionen als verkehrt bezeichnen. Die veränderten Lipasewerte sind wohl mit einer Beteiligung des Pankreas in Zusammenhang zu bringen.

b) Ulcus ventrikuli et duodeni, Gastritis.

Carcinomreaktion	Zahl	pos.	neg.
Botelho	13	4	9
Lipase	9	4 (erh.)	6
CaR Fuchs	8	—	8

c) Gutartige Geschwülste.

Nr.	m/w.	Alter	Klinische Diagnose	Botelho	Lipase	CaR	Bemerkungen
1	w.	68	Mammatumor	neg.	normal	neg.	Fibrolipom
2	w.	62	Chronische Mastitis	pos.	erhöht	pos.	Fibrosis mammae mit cystischer Entwicklung
3	m.	15	Gynaekomastie	pos.	normal	neg.	Keine bösart. W.
4	w.	65	Mammatumor	pos.	normal	neg.	Fibrom
5	m.	70	Blasenpapillom	neg.			Nach 1 Jahr maligne Degeneration
6	w.	31	Mammatumor	neg.			Fibroadenom
7	m.	26	Lipom	neg.			—
8	w.	55	Mammatumor	neg.	normal		Adenofibrom
9	m.	45	Lipom	neg.			—

In dem Fall 2 handelte es sich um eine Patientin, bei der außer einer chronischen Mastitis kein krankhafter Befund erhoben wurde. Für Carcinom lag kein Anhalt vor, obwohl die 3 Reaktionen positiv waren. Derartige Fälle sind jedenfalls im Auge zu behalten.

Fall 5 ist ein Beispiel dafür, wie wenig zuverlässig die Botelho-Reaktion ist. Klinisch war bei dem Patienten ein Blasenpapillom vorhanden. Später entwickelte sich hieraus ein Carcinom. Die Botelho-Reaktion, die anfangs negativ war, wurde erst positiv, als der Tumor bereits eine erhebliche Größe erreicht hatte.

d) Das Verhalten der 3 Reaktionen bei Prostatahypertrophie.
Untersuchte Fälle 6.

Reaktion	Zahl	pos.	neg.
Botelho	6	4	2
Lipase	5	3	2
CaR	4	2	2

Bei Prostatahypertrophie fallen die Reaktionen, wie die Tabelle zeigt, häufig positiv aus. Eine Beurteilung ist bei diesen Fällen besonders schwierig, da sich nicht selten ein Carcinom später daraus entwickelt.

e) Der Ausfall der Reaktionen bei Struma.
Untersuchte Fälle 9.

Reaktion	Zahl	pos.	neg.
Botelho	9	4	5
Lipase	9	2	7
CaR Fuchs	6	3	3

f) Entzündliche Erkrankungen (Appendicitis, Abscesse usw.)
Untersuchte Fälle 19.

Reaktion	Zahl	pos.	neg.
Botelho	19	2	17
Lipase	10	2	8
CaR Fuchs	10	3	7

Der Ausfall der 3 Reaktionen bei Gesunden bzw. bei Patienten mit geringfügigen Verletzungen, Frakturen, Luxationen usw.
Untersuchte Fälle 28.

Reaktion	Zahl	pos.	neg.
Botelho	28	4	24
Lipase	16	2	11
CaR Fuchs	15	2 (pos. i.)	13

Diese Zusammenstellung zeigt, daß die Reaktionen bei sicher carcinomfreien Patienten nicht immer negativ ausfallen. Besonders hoch ist der Prozentsatz der positiven Reaktionen bei Erkrankungen der Gallenwege, bei Prostatahypertrophie, sowie bei blastophilen Erkrankungen. Nun wissen wir

aus klinischer Erfahrung, daß gerade die erwähnten Krankheiten nicht selten die Tendenz haben, in ein Carcinom überzugehen. Bernhard konnte bei Gallenerkrankungen in über 10% der Fälle eine spätere maligne Degeneration feststellen. Bei Prostatahypertrophie und anderen blastophilen Erkrankungen liegen die Verhältnisse ähnlich. Wir müssen deshalb in der Beurteilung der Reaktionen gerade bei diesen Fällen vorsichtig sein. Erst spätere Nachuntersuchungen werden Klarheit darüber geben, ob in den Fällen, die auf Grund der Blutuntersuchung carcinomverdächtig sind, tatsächlich später eine maligne Degeneration eintritt. Die Zeitspanne ist noch zu gering, um jetzt schon ein Urteil darüber abzugeben.

Zum Schluß soll noch kurz auf die Beziehungen der Botelho-Reaktion zur Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit eingegangen werden.

Da, wie bereits oben erwähnt, die Botelho-Reaktion nach Ansicht einiger Autoren auf einer Verschiebung des Albumin-Globulinverhältnisses im Sinne einer relativen Vermehrung der Globuline beruht, war die Frage von Interesse, ob zwischen den beiden Untersuchungsmethoden ein Zusammenhang besteht. Wie allgemein angenommen wird, kommt die beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen durch die relative Vermehrung der Globuline gegenüber den Albuminen zustande. Daß beim Carcinom die Senkungsgeschwindigkeit häufig, aber nicht konstant erhöht ist, ist eine bekannte Tatsache. Man könnte daher annehmen, daß bei Patienten mit positiver Botelho-Reaktion auch die Senkungsgeschwindigkeit erhöht ist. Um diese Frage zu klären, habe ich 17 Fälle zusammengestellt, bei denen die BSG. und die Botelho-Reaktion gleichzeitig ausgeführt wurde.

Blutsenkungsgeschwindigkeit und Botelho-Reaktion

Nr.	Name	Alter	Klinische Diagnose	BSG.	Botelho
1	M. M.	30	Coloncarcinom	61 Min.	pos.
2	St. A.	55	Prostatacarcinom	55 Min.	pos.
3	F. M.	60	Blasencarcinom	47 Min.	pos.
4	P. K.	61	Magencarcinom	20 Min.	pos.
5	St. H.	60	Mammacarcinom	65 Min.	pos.
6	K. K.	62	Pankreascarcinom	über 10 Std.	pos.
7	Sch. W.	54	Rektumcarcinom	über 5 Std.	pos.
8	B.	65	Prostatacarcinom	26 Min.	pos.
9	N. W.	52	Prostatacarcinom	25 Min.	pos.
10	B. H.	35	Pankreascarcinom	40 Min.	pos.
11	Sch. K.	57	Rektumcarcinom	45 Min.	pos.
12	Sch. Th.	65	Kalter Absceß (Tbc)	17 Min.	pos.
13	H. G.	29	Chronische Appencitis	5 Std.	neg.
14	K. H.	37	Ulcus ventriculi	7 Std.	pos.
15	F. J.	54	Verdacht auf Magenca	3 Std.	pos.
16	H. W.	37	Orchitis, Epididymitis	8 Std.	pos.
17	Sch. F.	39	Verdacht auf Carcinom	55 Min.	neg.

Wie die Tabelle zeigt, ist bei stark erhöhter Senkungsgeschwindigkeit die Botelho-Reaktion immer positiv. Andererseits zeigen die Fälle 6, 7, 14, 15 und 16, daß bei völlig normaler Senkungsgeschwindigkeit die Botelho-Reaktion positiv sein kann. Ich lehne daher eine Parallelität zwischen den beiden Untersuchungsmethoden ab.

Zusammenfassung

Es wurden drei Methoden zur Diagnose des Carcinoms durch Blutuntersuchung besprochen und auf ihre klinische Brauchbarkeit geprüft.

Unter insgesamt 51 klinisch und histologisch sicheren Carcinomen ergab die Botelho-Reaktion in 82,4 %, die Bestimmung der atoxylresistenten und der Gesamtlipase in 82,7 %, die CaR Fuchs in 87,3 % richtige Resultate.

An Hand der Fälle wird nachgewiesen, daß die Reaktion nach Botelho in Frühfällen von Carcinom häufig negativ ist. Ihr praktischer Wert für die rechtzeitige Erkennung eines Carcinoms erscheint deshalb gering.

Es werden die Ergebnisse von Bernhard und Köhler bestätigt, wonach die atoxylresistente Lipase bei Vorliegen eines Carcinoms im Anfangsstadium häufig erhöht ist, während bei weiterem Fortschreiten des Carcinoms häufig eine Verminderung, insbesondere der Gesamtlipase zu beobachten ist.

Die CaR nach Fuchs ergab, prozentual gerechnet, die besten Resultate.

Keine der drei Reaktionen kann Anspruch auf unbedingte Zuverlässigkeit und Spezifität erheben. Die besten Ergebnisse werden bei gleichzeitiger Anwendung der drei Reaktionen erzielt.

Bei über 100 carcinomfreien Patienten wurden die drei Untersuchungsmethoden angewandt. Bei Krankheiten, die eine gewisse Beziehung zum Carcinom haben, insbesondere bei Erkrankungen der Gallenwege, bei Prostatahypertrophie, Ulkus ventrikuli, sowie bei anderen blastophilen Erkrankungen fielen die Reaktionen häufig positiv aus.

An Hand von 17 Fällen wurde nachgewiesen, daß eine Parallelität zwischen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und der Botelho-Reaktion nicht besteht.

Die drei Reaktionen stellen eine wertvolle Bereicherung unserer Hilfsmittel zur Diagnose des Carcinoms dar und verdienen deshalb in allen diagnostisch zweifelhaften Fällen Anwendung.

Am Schlusse meiner Ausführungen möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Fischer für die Überlassung des Materials, sowie Herrn Professor Dr. Bernhard für die zahlreichen Anregungen meinen Dank auszusprechen. Besonderen Dank schulde ich ferner Herrn Dr. Köhler, der mir die Durchführung meiner Arbeit erleichterte.

Literaturverzeichnis

1. Hilarowicz: Zeitschrift f. d. ges. exp. Medizin (1926)
2. Kahn: Klin. Wochenschrift 1924
3. Faludi: Biochem. Zeitschrift Bd. 162
4. Tedesco-Pollack: La reaktion de Botelho. Paris 1926
5. Maislisch: Zeitschr. f. Krebsforschung 1930 S. 605
6. Fichera: C. r. Soc. Biol. 116 (1925)
7. Gomes da Costa: C. r. Soc. Biol. 21. 4. 1923
8. Pagliani: Tumori II. (1932)
9. Cabanis-Foulquier: C. r. Soc. Biol. 1923
10. Bernhard: Zeitschrift f. Krebsforschung Bd. 38 1933
11. Köhler: Zeitschrift f. Krebsforschung Bd. 43 1935
12. Rona u. Michaelis: Biochem. Zeitschr. 1911
13. Fuchs: Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin Bd. 98 (1936)

Lebenslauf

Als dritter Sohn des Bauern und Mühlenbesitzers Karl Rühl wurde ich am 1. September 1913 in Trohe bei Gießen geboren. Nach dreijährigem Besuch der Grundschule bezog ich Ostern 1922 das humanistische Gymnasium zu Gießen und legte Ostern 1931 die Reifeprüfung ab. Anschließend studierte ich in Gießen Medizin und bestand im Sommer 1933 die ärztliche Vorprüfung. Meine klinischen Semester verbrachte ich in Gießen und München. Im Dezember 1936 bestand ich in Gießen die ärztliche Staatsprüfung mit „Gut". Vom Dezember 1936 bis zum 30. 6. 37 war ich in der chirurgischen Klinik zu Gießen als Medizinalpraktikant tätig. Seit dem 1. Juli bin ich in der medizinischen Klinik zu Gießen als Medizinalpraktikant.